DETERMINATION OF GLUCOSE CONCENTRATION IN TISSUE

Patent number:

WO9742868

Publication date:

1997-11-20

Inventor:

PFEIFFER ERNST FRIEDRICH DI; HOSS UDO (DE)

Applicant:

PFEIFFER MARGRET & HF (DE); HOSS UDO (DE);

INST DIABETESTECHNOLOGIE GEMEI (DE)

Classification:

- international:

A61B5/00; G01N33/487

- european:

A61B5/00R2, G01N33/487B2

Application number: WO1997EP01075 19970304

Priority number(s): DE19961018597 19960509

US6091976 (A1)

Also published as:

EP0898459 (A1) US6434409 (B1)

DE19618597 (A1)

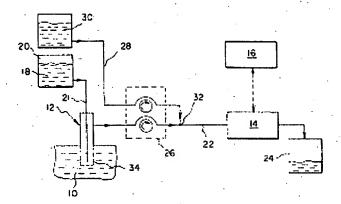
Cited documents:

DE4130742 WO9406019

EP0256415

Abstract not available for WO9742868 Abstract of correspondent: US6091976

PCT No. PCT/EP97/01075 Sec. 371 Date Oct. 28, 1998 Sec. 102(e) Date Oct. 28, 1998 PCT Filed Mar. 4, 1997 PCT Pub. No. WO97/42868 PCT Pub. Date Nov. 20, 1997A method for determining and monitoring tissue glucose concentration, wherein a perfusion solution is conveyed as a liquid column through a microdialysis probe implanted in the tissue and is moved to a test cell preferably arranged outside the patient's body, the volumetric flow of the perfusion solution being reduced in its time average for the duration of the dialysis intervals (T1) and the volume of the perfusion solution perfused through the microdialysis probe during each dialysis interval (T1) being moved on in a consecutive transport interval (T2) at a higher volumetric flow to the test cell and wherein the glucose content of the perfusion solution passing through the test cell is determined from continuously detected test signals, characterized in that before passing through the microdialysis probe the perfusion solution is mixed with glucose in order to set a predetermined initial concentration.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61B 5/00, G01N 33/487

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/42868

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

20. November 1997 (20.11.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/01075

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. März 1997 (04.03.97)

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

(30) Prioritätsdaten:

196 18 597.1

9. Mai 1996 (09.05.96)

DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FUR DIABETESTECHNOLOGIE, GEMEINNUTZIGE FORSCHUNGS-UND ENTWICKLUNGSGE-SELLSCHAFT MBH AN DER UNIVERSITÄT ULM [DE/DE]; Helmholtzstrasse 20, D-89081 Ulm (DE).

(71) Anmelder (nur für US): PFEIFFER, Margret (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Stauffenbergstrasse 34, D-89075 Ulm (DE).

(72) Erfinder: PFEIFFER, Ernst, Friedrich (verstorben).

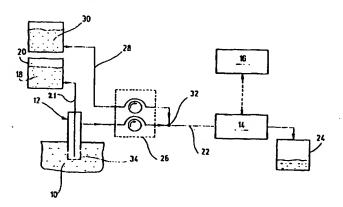
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOSS, Udo [DE/DE]; Harthauserstrasse 9, D-89081 Ulm (DE).

(74) Anwälte: WOLF, Eckhard usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, D-70193 Stuttgart (DE).

(54) Title: DETERMINATION OF GLUCOSE CONCENTRATION IN TISSUE

(54) Bezeichnung: BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON GEWEBEGLUCOSE



(57) Abstract

The invention pertains to a method and a setup for analyzing glucose in tissue wherein a perfusion solution as liquid column flows through a microdialyzer implanted in the tissue and is conveyed to a measuring cell. To increase the yield, avoid a concentration gradient and reduce the dead time, the invention proposes that the volumetric flow (V) of the perfusion solution for the duration of dialysis intervals (T₁) is reduced on a time average to a value V₀, and that the volume of perfusion solution perfused through the microdialyzer during each such dialysis interval (T₁) is conveyed on to the measuring cell at a higher volumetric flow (V₁) in a succeeding transport interval (T₂).

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung der Gewebeglucose, wobei eine Perfusionslösung (20) als Flüssigkeitssäule unter Durchströmung einer im Gewebe implantierten Mikrodialysesonde (12) zu einer Messzelle (14) gefördert wird. Dabei wird zur Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung eines Konzentrationsgefälles und zur Verringerung der Totzeit vorgeschlagen, dass der Volumenstrom (V) der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T₁) im Zeitmittel auf einen Wert Vo reduziert wird, und dass das während eines jeden Dialyse-Intervalls (T₁) durch die Mikrodialysesonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in einem jeweils anschliessenden Transportintervall (T₂) mit hörherem Volumenstrom (V₁) zu der Messzelle weitergefördert wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenica	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Моласо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	u	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON GEWEBEGLUCOSE

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung und Überwachung der Konzentration von Gewebeglucose nach dem Oberbegriff der unabhängigen Patentansprüche 1 und 17.

10

15

20

25

30

Verfahren dieser Art lassen sich vor allem im Bereich der Humanmedizin anwenden, insbesondere zur Blutzuckerüberwachung bei Diabetikern. Ausgangspunkt ist die Erkenntnis, daß der Glucosegehalt der interstitiellen Gewebeflüssigkeit bei geringer zeitlicher Verzögerung eine hohe Korrelation mit dem Blutzuckerspiegel aufweist. Es ist bekannt, die Glucose nach dem Dialyseprinzip zu gewinnen und anschließend den Glucosegehalt mittels enzymatisch-amperometrischer Messungen in einer Durchflußmeßzelle zu bestimmen. Dazu wird an der Dialysemembran der Dialysesonde ein kontinuierlicher Perfusatstrom vorbeigeleitet. Die dabei erzielte Ausbeute hängt wesentlich von der Perfusionsrate ab und liegt in der Regel unter 30 %. Entsprechend ungenau ist die Messung, weil Störfaktoren wie Bewegungen des Gewebes und Änderungen der Durchblutung sich stark auf die Ausbeute und damit auf das Meßsignal auswirken. Eine Verringerung der Perfusionsrate bietet keinen Ausweg, da hierdurch die aus der Fließzeit zwischen der Mikrodialysesonde und der Meßstelle resultierende Totzeit entsprechend

5

10

15

20

25

30

WO 97/42868 PCT/EP97/01075

- 2 -

erhöht wird. Umgekehrt wird bei hoher Durchflußgeschwindigkeit die Totzeit zwar verringert. In gleichem Maße nimmt jedoch die Dialyseausbeute bezogen auf die Volumeneinheit der Perfusionslösung ab. Zudem bildet sich aufgrund des kontinuierlichen Glucoseentzugs ein Glucosegradient in dem die Mikrodialysesonde umgebenden Gewebe aus. Für die Langzeitbehandlung von Diabetikern ist jedoch eine zuverlässige Glucosemessung unabdingbare Voraussetzung, um Insulingaben bedarfsgerecht und gegebenenfalls automatisch dosieren zu können.

Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, bei einem Verfahren und einer Anordnung der eingangs genannten Art eine hohe Zuverlässigkeit und Genauigkeit bei der Glucosebestimmung zu erreichen.

Zur Lösung dieser Aufgabe werden die in den Patentansprüchen 1 und 17 angegebenen Merkmalskombination vorgeschlagen. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die erfindungsgemäße Lösung geht von dem Gedanken aus, anstelle der üblichen kontinuierlichen Anreicherung der Perfusionslösung die durch die Mikrodialysesonde geförderte Flüssigkeitssäule abschnittsweise mit höherer Ausbeute an den Glucosegehalt des Gewebes anzugleichen. Dementsprechend wird gemäß der Erfindung vorgeschlagen, daß der Volumenstrom der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen im Zeitmittel reduziert wird, und daß das während eines jeden Dialyse-Intervalls

- 14 -

Patentansprüche

5

10

15

20

25

- Verfahren zur Bestimmung und Überwachung der Konzentration von Gewebeglucose, bei welchem eine Perfusionslösung (18) als Flüssigkeitssäule unter Durchströmung einer im Gewebe (10) implantierten Mikrodialysesonde (12) zu einer vorzugsweise extrakorporal angeordneten Meßzelle (14) gefördert wird, und bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) im Durchfluß durch die Meßzelle (14) aus kontinuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird, dadurch gekennzeichnet, daß der Volumenstrom der Perfusionslösung (18) für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T_1) im Zeitmittel reduziert wird (\dot{V}_0) , und daß das während eines jeden Dialyse- Intervalls (T₁) durch die Mikrodialysesonde (12) perfundierte Volumen der Perfusionslösung (18) in einem jeweils anschließenden Transportintervall (T3) mit höherem Volumenstrom (V,) zu der Meßzelle (14) weitergefördert wird.
 - Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusionslösung (18) vor dem Durchfluß durch die Mikrodialysesonde (12) mit Glucose versetzt wird, wobei eine vorbestimmte, vorzugsweise im physiologischen Bereich liegende Ausgangskonzentration eingestellt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn zeichnet, daß der Volumenstrom (V) der Perfusions-

WO 97/42868

5

- 15 -

PCT/EP97/01075

lösung (18) während der Transportintervalle (T_2) so eingestellt wird, daß sich der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) beim Durchfluß durch die Mikrodialysesonde (12) um weniger als 10%, vorzugsweise weniger als 5% ändert.

- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Volumenstrom (V

) der Perfusionslösung während der Dialyse-Intervalle (T

) so eingestellt wird, daß sich der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) beim Durchfluß durch die Mikrodialysesonde (12) im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angleicht.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Gewebeglucose aus dem Extremwert oder dem Integralwert der während eines jeden Transportintervalls (T₂) an der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale bestimmt wird.
- Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Konzentration der
 Gewebeglucose das Verhältnis des Extremwerts und

- 16 -

5

10

25

WO 97/42868 PCT/EP97/01075

des Grundlinienwerts des als Peak oder Dip ausgebildeten Signalverlaufs der Meßsignale gebildet wird,
und daß das genannte Verhältnis mit dem Wert der
Glucose-Ausgangskonzentration und gegebenenfalls
einem vorgegebenen Kalibrierwert multipliziert wird.

- 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Gültigkeitsprüfung der Meßsignale der durch den Zeitabstand $(T_1 + T_2)$ der Transportintervalle (T_2) vorgegebene zeitliche Abstand der Extremwerte der Meßsignale überwacht wird.
- 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Signalverlauf der während eines jeden Transportintervalls (T₂) an der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale zur Gültigkeitsprüfung des ermittelten Glucosegehalts ausgewertet wird, wobei bei einem im Vergleich zur eingestellten Glucose-Ausgangskonzentration höheren Konzentrationswert ein Peak und bei einem geringeren Konzentrationswert ein Dip als gültige Signalform erwartet wird.
 - 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangskonzentration der Glucose auf einen Unterzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale ein Unterzuckerungsalarm ausgelöst wird.
- 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 10, da 30 durch gekennzeichnet, daß die Ausgangskonzentration

- 17 -

der Glucose phasenweise alternierend auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zur qualitativen Mustererkennung des Signalverlaufs der Meßsignale die im
Zeitabstand (T₁ + T₂) der Transportintervalle (T₂)
erfaßten Extremwerte mit dem jeweils zugeordneten
Grundlinienwert verglichen werden, wobei bei einem
im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert
ein Dip als Signalform erkannt wird.

5

25

30

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, da
durch gekennzeichnet, daß die Perfusionslösung (18)
während der Dialyse-Intervalle (T₁) jeweils in
mehreren, in zeitlichem Abstand (38) voneinander
erfolgenden Förderschüben (36) durch die Mikrodialysesonde (12) gefördert wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß bei jedem Förderschub (36) ein dem Inhalt der Mikrodialysesonde (12) im wesentlichen entsprechendes Volumen der Perfusionslösung (18) weitergefördert wird.

- 18 -

- 15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpausen (38) zwischen den Förderschüben (36) so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des momentan in der Mikrodialysesonde (12) befindlichen Volumens der Perfusionslösung (18) im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird.
- 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Volumenstrom $(\dot{\mathbf{V}}_1)$ der
 Perfusionslösung (18) für die Dauer der DialyseIntervalle (\mathbf{T}_1) auf einen konstanten Wert $(\dot{\mathbf{V}}_0)$ reduziert wird.

15

5

17. Meßanordnung zur Bestimmung und Überwachung der Konzentration von Gewebeglucose, mit einer in das Gewebe (10) implantierbaren, eingangsseitig über eine Perfusatleitung (21) mit einer Perfusionslösung (18) beaufschlagbaren und ausgangsseitig über eine Dialysatleitung (22) mit einer Durchfluß-Meßzelle (14) verbindbaren Mikrodialysesonde (12), und einer in der Perfusat- oder Dialysatleitung angeordneten Fördereinheit (26) zur Förderung der Perfusionslösung über die Mikrodialysesonde (12) zu der Meßzelle (14), gekennzeichnet durch mindestens ein mit der Perfusatleitung (21) verbindbares Reservoir (20), welches gelöste Glucose in einer vorgegebenen Ausgangs-

konzentration enthält.

30

- 19 -

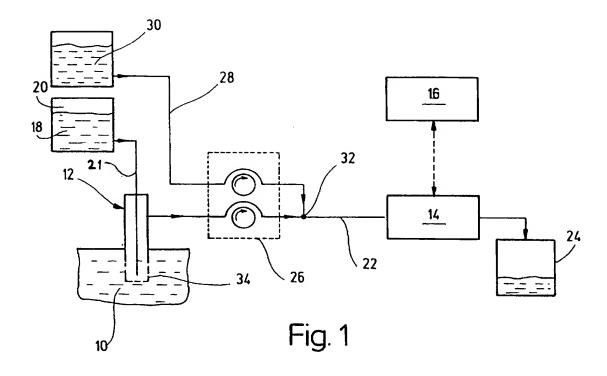
18. Meßanordnung nach Anspruch 17, **gekennzeichnet durch** zwei mit der Perfusatleitung verbindbare Glucosereservoire, welche gelöste Glucose in voneinander verschiedener Konzentration enthalten.

5

19. Meßanordnung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Glucose enthaltende mindestens eine Reservoir (20) über ein Schaltventil mit der Perfusatleitung (21) verbindbar ist.

10

20. Meßanordnung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Fördereinheit als eine vorzugsweise intervallweise betreibbare Dosierpumpe (26) ausgebildet ist.



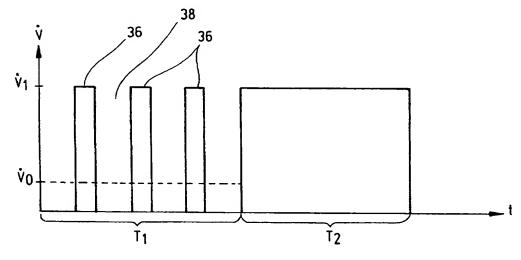


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. .unal Application No PCT/EP 97/01075

_			
A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61B5/00 G01N33/487		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifi	cation and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum of IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by classificati A61B G01N	on symbols)	
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are included in the fields so	arched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data base	e and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 41 30 742 A (INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE) 18 March 199 cited in the application	3	17
Α	see page 3, line 16 - line 40 see page 4, line 28 - line 40		1
Y	WO 94 06019 A (VIA MEDICAL CORP.)	17 March	17
A	see page 15, line 1 - line 14 see page 16, line 22 - line 27 see page 19, line 12 - line 23 see page 22, line 8 - page 26, li	1,2,16 18,20	
А	EP 0 256 415 A (GAMBRO AB) 24 Feb	ruary	1,16
A	see column 2, line 1 - column 4,	line 46	17-20
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
'A' docum	stegories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	'T' later document published after the into or priority date and not in conflict we cited to understand the principle or the	th the application but
E' carlier	document but published on or after the international date	 invention 'X' document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot 	t be considered to
which	nent which may throw doubts on priority claim(s) or a is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an ir	claimed invention eventive step when the
'P' docum	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means means means to the international filing date but than the priority date claimed	document is combined with one or m ments, such combination being obvious in the art. "&" document member of the same patent	sus to a person skilled
	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	
2	28 August 1997	29.08.97	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
1	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Rieb. K.D.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Internation No

Information on patent family members

International Application No PCT/EP 97/01075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4130742 A	18-03-93	AT 134851 T DE 59205559 D EP 0534074 A	15-03-96 11-04-96 31-03-93
WO 9406019 A	17-03-94	US 5330634 A DE 69307145 D DE 69307145 T EP 0657030 A JP 8500679 T US 5505828 A	19-07-94 13-02-97 07-08-97 14-06-95 23-01-96 09-04-96
EP 256415 A	24-02-88	SE 451894 B AU 7685487 A	02-11-87 18-02-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. .males Aktenzeichen
PCT/EP 97/01075

			FC1/EF 37/010/3	
A. KLASSI IPK 6	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61B5/00 G01N33/487			
Nach der In	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kl	assifikation und der IPI	к	
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE			
Recherchien IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo A61B G01N	ole)		
Recherchier	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die rec	herchierten Gebiete fallen	
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank ur	nd evU. verwendete Suchbegriffe)	
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angah	se der in Betracht komn	nenden Teile Betr. Anspruch Nr.	
Y	DE 41 30 742 A (INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE) 18.März 1993 in der Anmeldung erwähnt		17	
A	siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 4 siehe Seite 4, Zeile 28 - Zeile 4	10 10	1	
Y	WO 94 06019 A (VIA MEDICAL CORP.)	17.März	. 17	
A	siehe Seite 15, Zeile 1 - Zeile 1 siehe Seite 16, Zeile 22 - Zeile siehe Seite 19, Zeile 12 - Zeile siehe Seite 22, Zeile 8 - Seite 2 35	27 23	1,2,16 18,20	
A A	EP 0 256 415 A (GAMBRO AB) 24.Feb siehe Spalte 2, Zeile 1 - Spalte 46	oruar 1988 4, Zeile	1,16 17-20	
	itere Veröffentlichungen and der Fortsetzung von Feld C zu sehmen	X Siehe Anhang	Patentfamilic	
Besondere A Veröft aher i E älteres	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : Tentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 5 Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	oder dem Priorität Anmeldung nicht i Erfindung zugrund Theorie angegeben		nden
'L' Veröff scheir ander soll o	fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ider die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	kann allein aufgru- erfinderischer Täti "Y" Veröffentlichung w kann nicht als auf	on besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfi nd dieser Veröffentlichung nicht als neu oder at gkeit beruhend betrachtet werden on besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfi erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet	ıf indun
O' Veröff eine f P' Veröff dem t		werden, wenn die ' Veröffentlichungen diese Verhindung (Veröffentlichung mit einer oder mehreren ander n dieser Kategone in Verbindung gebracht wird für einen Fachmann naheliegend ist die Mitglied derselben Patentfamilie ist	en und
	Abschlusses der internationalen Recherche 28.August 1997	Absendedatum des	internationalen Recherchenberichts 2 9 08 97	
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk	Bevollmächtigter E	Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd, Fax: (+31-70) 340-3016	Rieb, A	K.D.	

2.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. .naies Aktenzeichen
PCT/EP 97/01075

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4130742 A	18-03-93	AT 134851 T DE 59205559 D EP 0534074 A	15-03-96 11-04-96 31-03-93
WO 9406019 A	17-03-94	US 5330634 A DE 69307145 D DE 69307145 T EP 0657030 A JP 8500679 T US 5505828 A	19-07-94 13-02-97 07-08-97 14-06-95 23-01-96 09-04-96
EP 256415 A	24-02-88	SE 451894 B AU 7685487 A	02-11-87 18-02-88

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patent/amilie)(Juli 1992)